

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от клинической фармакологии к терапии

Беловол А.Н., член-корресп., д.мед.н., профессор, Князькова И.И., д.мед.н., доцент кафедры внутренней медицины №1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) является широко распространенным заболеванием органов пищеварения [1]. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению распространенности ГЭРБ. Так, в общей структуре кислотозависимых заболеваний ЖКТ в конце прошлого столетия превалировала язвенная болезнь, тогда как в наши дни во многих развитых странах мира наблюдается отчетливая тенденция к увеличению числа больных ГЭРБ.

ГЭРБ – это хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся спонтанным или регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого, с развитием характерных симптомов независимо от того, возникают ли при этом морфологические изменения слизистой оболочки пищевода [2]. В настоящее время ГЭРБ подразделяется на незрозивную рефлюксную болезнь (НЭРБ), эрозивный эзофагит и пищевод Баррета (Лос-Анжелес, 2002). Причем, пациенты без эрозий составляют более 60% всех случаев ГЭРБ [3]. Остается открытым вопрос о течении ГЭРБ. Часть исследователей считают, что выделенные формы заболевания являются его стадиями [4]. По мнению других, НЭРБ – самостоятельная и наиболее распространенная форма ГЭРБ, которая никогда не переходит в эрозивный вариант заболевания [5]. Это заболевание сопряжено с угрозой развития аденокарциномы пищевода, одной из наиболее агрессивных форм рака, риск возникновения которой при наличии пищевода Барретта увеличивается в 40 раз [6]. Нередко ГЭРБ сочетается с другими заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), хронический панкреатит и др.) [7], что откладывает отпечаток на клинику и течение рефлюксной болезни. Отмечено, что ГЭРБ как монозаболевание встречается у 36,7% больных моложе 60 лет, но только у 0,4% старше 60 лет ($p < 0,05$), причем, если у больных пожилого и старческого возраста ГЭРБ сочетается преимущественно с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, артериальная гипертензия), то у больных 20-59 лет – с заболеваниями гепатопанкреатодуоденальной зоны [8]. Повышенное внимание уделяется также внепищеводным проявлениям ГЭРБ (кардиальные, бронхопульмональные и орофарингеальные нарушения).

Данные официальной статистики не дают полного представления о распространенности ГЭРБ среди населения, поскольку далеко не все больные обращаются за медицинской помощью [9]. Кроме того, распространенность ГЭРБ в популяции изучается с помощью опросников, выявляющих заболевание на основании оценки частоты его симптомов. В эпидемиологических исследованиях часто применяется опросник клиники Мэйо [10], в котором количественным критерием ГЭРБ является наличие изжоги и/или регургитации 1 раз в неделю и чаще в течение последних 12 месяцев. Продemonстрировано, что распространенность ГЭРБ в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 10-20%, а в странах Азии – 5% [11]. В других исследованиях в качестве количественного критерия ГЭРБ принимается разная частота возникновения основного симптома этого заболевания – изжоги, и не всегда учитывается второй его симптом – регургитация. Так, одни исследователи на основании собственных критериев показывают чрезвычайно высокую распространенность ГЭРБ – 37,5% [12], другие – в соответствии с генвальскими критериями (изжога 2 раза в неделю и чаще) выявили ГЭРБ у 22,7% ответивших на вопросы анкеты [13]. В Украине статистика по ГЭРБ не ведется, но в клинике врачи все чаще сталкиваются с этой патологией.

Установлено, что при ГЭРБ часто определяется неэффективная моторика пищевода, функциональное и клиническое значение которой, по-прежнему, остается предметом дискуссии [14]. В патогенезе ГЭРБ рассматривается роль спонтанных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (НПС), в нормальных условиях обеспечивающего барьерную функцию и препятствующего ретроградному поступлению содержимого желудка во время активной перистальтики этого органа, вызванной начальной фазой пищеварительного процесса.

Продemonстрировано, что низкое давление покоя НПС является общим патофизиологическим механизмом для всех форм ГЭРБ, обуславливая повышение экспозиции кислотного содержимого в пищеводе [15]. Основной причиной увеличения времени контакта содержимого желудка со слизистой пищевода в случае развития гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР), по-видимому, является неэффективный пищеводный клиренс, причиной которого может быть неэффективная перистальтическая функция пищевода [16]. Предполагается, что экстрапищеводные проявления ГЭРБ, в частности, превалирующие в ночное время, ассоциируются с нарушениями функции НПС, увеличением частоты его спонтанной релаксации или же с неэффективной моторикой (клиренсом) пищевода [17], а также с нарушением функции верхнего пищеводного сфинктера (ВПС). Выделение двух форм ГЭРБ: неэрозивной (НЭРБ) и эрозивной (ЭРБ) предполагает существование некоторых отличий их патогенеза, и в особенности – нарушений моторики пищевода [18]. В исследовании Алферова В.В. [19] отмечено, у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ) дисфункция НПС сопряжена с нарушениями его анатомической протяженности и наличием грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и наиболее значима при тяжелых формах рефлюкс-эзофагита. При НЭРБ нарушение функции НПС является менее выраженным в сравнении со здоровыми людьми и больными ЭРБ и свойственно только больным с экстрапищеводными проявлениями заболевания. Так, наиболее выраженная дисфункция НПС отмечена у больных рефлюкс-ларингитом и дентальными эрозиями. В целях улучшения перистальтической функции пищевода как компонента терапии заболевания многим больным ГЭРБ рекомендуется назначение прокинетики [20].

Будучи хроническим заболеванием, ГЭРБ на протяжении длительного периода времени требует определенных ограничений повседневной жизни пациентов. Терапия ГЭРБ преследует следующие цели: быстрое купирование симптомов и улучшение качества жизни, заживление эрозий, предотвращение рецидивов и развития осложнений [12]. Для лечения больных ГЭРБ используются различные медикаментозные препараты и схемы их применения, как в виде монотерапии, так и в комплексном лечении с различными сроками их применения. Ведущим направлением в лечении ГЭРБ является устранение закисления в пищеводе путем блокады кислотной продукции, осуществляемой обкладочными железами желудка с помощью ингибиторов протонной помпы (ИПП), что позволяет снизить агрессивность рефлюктата [21]. Такой подход продиктован реальными успехами в купировании не только клинических, но и морфологических проявлений болезни, предотвращением осложнений, а при длительной поддерживающей кислотосупрессивной терапии – и стабилизацией состояния на нормальных показателях закисления пищевода.

Первоначальный энтузиазм в отношении возможности лечения ГЭРБ с применением все более мощных антисекреторных препаратов на сегодняшний день уменьшился [22]. А клиническая резистентность значительного процента пациентов к проводимой терапии стала одной из главных проблем среди клиницистов [23]. Большинство исследователей данной проблемы концентрируют внимание на двух приоритетных направлениях: 1) разработка препаратов, эффективно влияющих на функцию НПС, в частности, уменьшающих число его преходящих расслаблений, и 2) дальнейшее совершенствование антисекреторных средств [22]. В представленном обзоре рассматриваются фармакологические свойства ИПП рабепразола и прокинетика домперидона и результаты клинических исследований моно- и комбинированной терапии при ГЭРБ.

Клиническая фармакология рабепразола. Важнейшими характеристиками при выборе оптимального ИПП являются: время начала его действия, интенсивность и продолжительность кислотосупрессии. Эти показатели ИПП особенно важны в случае необходимости проведения интермиттирующей кислотосупрессивной терапии и терапии «по требованию», т.е. тогда, когда надо быстро добиться клинического эффекта в ограниченные сроки. Кроме того, указанные фармакологические свойства представляются чрезвычайно важными при проведении диагностического теста с применением ИПП.

ИПП дозозависимым образом угнетают базальную и стимулированную секрецию соляной кислоты в желудке путем ингибирования H^{+}/K^{+} -аденозинтрифосфатазы (АТФазы), известной

также как протонная помпа, локализованная на высококислой поверхности обкладочной клетки, обращенной в просвет желудочных желез [24]. В кислой среде ИПП присоединяют протоны и преобразуются в циклические сульфенамиды. Эти активные метаболиты ковалентно связываются с H⁺/K⁺-АТФазой и в результате необратимо угнетают активность протонной помпы. Таким образом, ИПП вызывают выраженное угнетение секреции соляной кислоты, продолжающееся в течение более длительного периода, чем время их наличия в плазме крови. В связи с необратимым характером ингибирования восстановление действия H⁺/K⁺-АТФазы требует синтеза протонной помпы *de novo* [25].

Наиболее важными характеристиками, определяющими оптимальный выбор ИПП, считают: время начала действия препарата, а также интенсивность и продолжительность кислотосупрессии. При поступлении в клетку ИПП в условиях кислого pH происходит протонирование препарата, что ведет к блокированию протонного насоса в секреторных канальцах. Скорость накопления ИПП в канальцах париетальных клеток определяется показателем константы диссоциации (pKa), которая варьирует у разных препаратов от 3,8 до 5,0. Отмечено, что рабепразол имеет наибольший pKa (~ 5,0, pH, при котором происходит протонирование 50% препарата), и поэтому молекула активируется при повышенном значении pH значительно быстрее, чем другие ИПП, что обуславливает более быстрое блокирование протонной помпы и более быстрое подавление кислотопродукции [26]. Продемонстрировано, что рабепразол приводил к дозозависимому угнетению как базальной, так и стимулированной секреции кислоты независимо от раздражителя [27]. Величина pKa отражает также стабильность ИПП в кислой среде. Рабепразол является наименее стабильным в кислом окружении и поэтому легко активируется не только при низком, но и при достаточно высоком значении pH, т.е. в слабокислой среде.

При сравнении кислотосупрессивной способности в формате миллиграмм одного препарата на миллиграмм другого совершенно отчетливо выявляется преимущество рабепразола над остальными ИПП, проявляющиеся в более глубоком и стойком, предсказуемом подавлении кислотообразующей функции желудка. Так, в исследовании Pantoflickova D. и соавт. [28] показано, что прием 20 мг рабепразола повышает внутрижелудочный среднесуточный, дневной и ночной pH и процент времени с pH > 4 достоверно в большей степени, чем использование 30 мг лансопразола, 20 мг омепразола или 40 мг пантопразола. В другом исследовании [29] проведено изучение эффекта первой дозы и выраженности кислотоингибирующих свойств ИПП в течение 5 дней у здоровых добровольцев. Сравнивалось кислотосупрессивное действие 20 мг рабепразола и 20 мг эзомепразола. Продемонстрировано, что назначение 20 мг рабепразола более эффективно снижало кислотообразование, чем 20 мг эзомепразола как после однократной дозы, так и при повторных назначениях. В частности, это выражалось в достоверном (p<0,001) увеличении общей площади под кривой «концентрация-время» для ИПП (AUC_{0-24h}), увеличении среднего процента времени с pH>3 и pH>4 в желудке после первой дозы рабепразола в сравнении с аналогичной дозой эзомепразола (% времени с интрагастральным pH>3 59,5 и 40,3% соответственно; с интрагастральным pH>4 50,2 и 31,0% соответственно, p<0,001). К 5-му дню превалирование кислотоингибирующего эффекта рабепразола над эзомепразолом выражалось в достоверно (p<0,033) большей площади под кривой AUC_{0-24h}, в течение суток, а также в сохранении достоверно большего процента времени со средним pH>3 (p<0,054) и pH>4 (p<0,054) в ночное время.

Феномен «ночного кислотного прорыва» (НКП) при терапии ИПП (ночное понижение кислотности в желудке (pH < 4) продолжительностью не менее часа). Фармакологический феномен НКП обычно развивается через 6-7 часов после приема вечерней дозы ИПП. В случае однократного приема ИПП перед завтраком он развивается в вечерние часы, как правило, около 23 часов и длится в течение нескольких часов. НКП отмечается при использовании всех без исключения ИПП - омепразола, лансопразола, рабепразола, пантопразола, эзомепразола и тенатопразола - как у здоровых лиц, так и у пациентов с ГЭРБ и пищеводом Баррета. Согласно данным Peghini P. и соавт.[30] НКП наблюдается у 75% обследуемых (пациентов с ГЭРБ и здоровых добровольцев), принимающих ИПП 2 раза в сутки. В то же время у больных рефлюксной болезнью в связи с увеличенным количеством эпизодов преходящего расслабления

НПС периоды ночного снижения внутрижелудочного pH приводят к более тяжелому течению заболевания, ночным симптомам, нарушениям сна, развитию осложнений [31]. Продemonстрировано, что у больных ГЭРБ с клинически значимым феноменом НКП, его продолжительность может быть снижена вдвое при использовании рабепразола [32]. Причем при назначении рабепразола (20 мг/сут) за 30 минут до завтрака (7.00-7.30) эффект снижения общей кислотной экспозиции в пищеводе был достоверно меньшим, чем при употреблении препарата за 30 минут до ужина (19.00-19.30). Авторы сделали вывод, что назначение ИПП до вечернего приема пищи обеспечивает максимальный ингибирующий эффект на желудочную секрецию, редуцирует НКП и следует рекомендовать всем пациентам с ночной симптоматикой ГЭРБ.

Благодаря особому пути метаболизма, т.е. с преобладанием неферментативного метаболизма, рабепразол менее чувствителен к генетическому полиморфизму *CYP2C19*, что приводит к минимальному влиянию на фармакокинетику и фармакодинамику. В проспективном рандомизированном открытом 8-перекрестном исследовании [33] у здоровых добровольцев (НР-негативных), не имевших мутации *CYP2C19* (метаболайзеры), изучалась кислотосупрессия низких и стандартных доз рабепразола, омепразола и лансопразола. Отмечено, что рабепразол в дозах 10 и 20 мг поддерживал внутрижелудочную pH > 4 в течение более длительного времени, чем на фоне других схем приема ИПП.

Рабепразол быстро абсорбируется из кишечника. После приема в дозе 20 мг максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) рабепразола достигается примерно через 3,5 часа [34]. Изменения C_{max} и AUC носят линейный характер в диапазоне доз от 10 до 40 мг. Абсолютная биодоступность после приема внутрь 20 мг (по сравнению с в/в введением) составляет около 52% во многом из-за метаболизма при «первом прохождении» через печень [34]. Кроме того, биодоступность не изменяется при многократном приеме рабепразола.

Прием пищи и время приема препарата в течение суток не оказывают влияния на абсорбцию рабепразола. У человека связывание с белками плазмы составляет 97%.

Метаболизм замещенных бензимидазолов, за исключением рабепразола, в большей степени определяется активностью печеночного фермента: цитохрома P-450 (CYP) и его изоформ - *CYP3A4* и *CYP2C19* [4]. Эти гемсодержащие ферменты локализованы в гладком эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, где они образуют связи с некоторыми дополнительными белками. Именно в этом регионе гепатоцита цитохромы P-450 катализируют многоступенчатые окислительные реакции инактивации ксенобиотиков посредством внедрения функциональных групп в субстрат. Метаболизм большинства ИПП зависит от генетического полиморфизма изофермента *CYP2C19*. Зависимость метаболизма ИПП от генетического полиморфизма *CYP2C19*, снижающего активность этого фермента, может привести к существенным нарушениям их биодоступности [35]. Из вышеизложенного следует, что омепразол и другие замещенные бензимидазолы (пантопразол и лансопразол) экстенсивно метаболизируются цитохромом *CYP2C19* и в меньшей степени *CYP3A4* [35]. Цитохромы *CYP2C19* и *CYP3A4* лишь частично вовлекаются в метаболизм рабепразола [35]. Следовательно, можно предположить, что кислотоингибирующий эффект рабепразола должен быть менее зависим от фенотипа *CYP2019* или генотипического статуса в сравнении с другими ИПП.

Основными метаболитами, присутствующими в плазме у человека, являются тиоэфир (M1) и карбоновая кислота (M6), а второстепенные метаболиты, присутствующие в низких концентрациях, представлены сульфоном (M2), деметилтиоэфиром (M4) и конъюгатом меркаптуровой кислоты (M5). Незначительной антисекреторной активностью обладает только диметилловый метаболит (M3), однако он не обнаружен в плазме [36]. У здоровых добровольцев T_{1/2} составляет около 1 ч, общий клиренс - около 283. Примерно 90% выводится с мочой преимущественно в виде двух метаболитов: M5 и M6. Около 10% выводится с калом [37].

У пациентов со стабильной терминальной почечной недостаточностью, нуждающихся в поддерживающем гемодиализе (КК ≤ 5 мл/мин/1,73 м²) распределение рабепразола было очень близким к таковому у здоровых добровольцев. AUC и C_{max} у этих пациентов были примерно на 35% ниже, чем у здоровых добровольцев. В среднем T_{1/2} рабепразола составлял 0,82 ч у здоровых добровольцев, 0,95 ч - у пациентов во время гемодиализа и 3,6 ч - после гемодиализа. Клиренс

препарата у пациентов с заболеваниями почек, нуждающихся в гемодиализе, был приблизительно в 2 раза выше, чем у здоровых добровольцев [38].

После однократного приема рабепразола в дозе 20 мг у пациентов с хронической печеночной недостаточностью AUC увеличивалась в 2 раза, и $T_{1/2}$ увеличивался в 2-3 раза по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако после приема рабепразола в дозе по 20 мг/сут в течение 7 дней AUC увеличивалась только в 1,5 раза, а C_{max} - в 1,2 раза. $T_{1/2}$ у пациентов с печеночной недостаточностью составлял 12,3 ч по сравнению с 2,1 ч у здоровых добровольцев. Фармакодинамический ответ (контроль pH в желудке) в обеих группах был клинически сопоставим [39].

У пациентов пожилого возраста выведение рабепразола несколько замедлено. Через 7 дней после приема рабепразола натрия по 20 мг/сут у данной категории пациентов AUC была примерно в 2 раза больше, а C_{max} - на 60% выше по сравнению с молодыми здоровыми добровольцами. Однако признаков кумуляции рабепразола не отмечалось [40].

В случае замедленного метаболизма *CYP2C19* после приема рабепразола по 20 мг/сут в течение 7 дней AUC увеличивается в 1,9 раза, а $T_{1/2}$ - в 1,6 раза по сравнению с теми же параметрами у «быстрых» метаболизаторов, в то время как C_{max} увеличивается на 40% [41].

Клиническая фармакология домперидона. К препаратам с доказанным прокинетическим действием на верхний этаж ЖКТ относят метоклопрамид, домперидон и итоприд. Домперидон является конкурентным антагонистом периферических D_2 -дофаминовых рецепторов. Дофамин, связываясь с D_2 -рецепторами, ингибирует активность аденилатциклазы в гладкомышечных клетках пищеварительного тракта, что ведет к снижению моторики ЖКТ и тонуса нижнего пищеводного сфинктера, ингибированию гастро-дуоденальной координации [37]. В ЦНС дофамин стимулирует хеморецепторы триггерной зоны и рвотного центра и тем самым принимает участие в осуществлении акта рвоты. Подавляя влияние дофамина, домперидон увеличивает спонтанную активность желудка [42], увеличивает давление нижнего пищеводного сфинктера и активирует перистальтику пищевода и антрального отдела желудка [43]. Препарат также усиливает частоту, амплитуду и продолжительность сокращений двенадцатиперстной кишки и уменьшает время пассажа пищевых масс по тонкому кишечнику [44]. Антагонизм к рецепторам дофамина в триггерной зоне хеморецепторов головного мозга, расположенных вне гематоэнцефалического барьера в области *area postrema*, приводит к реализации противорвотного действия [37].

После приема внутрь домперидон быстро всасывается. Обладает низкой биодоступностью (около 15%). Прием пищи и пониженная кислотность желудочного содержимого замедляют и уменьшают абсорбцию домперидона. C_{max} в плазме достигается через 30-60 мин. Данный препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому практически лишен побочных действий, характерных для прокинетиков I поколения. Связывание с белками плазмы составляет 91-93%. Метаболизм домперидона происходит в печени и в стенке кишечника путем гидроксилирования и N-деалкилирования с участием изоферментов *CYP3A4*, *CYP1A2* и *CYP2E1*. Домперидон выводится кишечником (66%) и почками (33%), в т.ч. в неизмененном виде (10% и 1% соответственно). Период полувыведения составляет 7-9 ч.

Домперидон в комбинированной капсуле Рабирила находится в форме гранул с модифицированным высвобождением, что позволяет применять Рабирил однократно в день.

При назначении прокинетиков необходимо учитывать то, что они сочетаются с любыми препаратами, используемыми для лечения ГЭРБ, потенцируя их эффект. Наиболее часто домперидон применяют в комплексной терапии эрозивного эзофагита совместно с ИПП.

Сравнение комбинированной терапии ИПП и прокинетиком с монотерапией ИПП. В проспективном рандомизированном исследовании [45] с участием 61 пациента с ГЭРБ проведено сравнение эффективности ИПП и прокинетика с монотерапией пантопразолом. Пациенты с симптомами изжоги и/или регургитации по крайней мере два раза в неделю в течение 6 недель были рандомизированы на две группы, одна из которых получала пантопразол в дозе 40 мг 2 раза в день, а вторая пантопразол 40 мг дважды в день плюс мосаприд 5 мг 3 раза в сутки. Длительность исследования составила 8 недель. Всем пациентам выполнялась суточная pH-метрия пищевода и эндоскопическое исследование до и после проведенного лечения. Установлено, что

симптоматический ответ на терапию был выше в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии ИПП (89,2% против 69,7%). Наблюдалось достоверное снижение среднего балла выраженности симптомов на фоне комбинированной терапии в сравнении с монотерапией ИПП ($3,78 \pm 3,62$ против $1,67 \pm 2,09$ соответственно). У больных с НЭРБ существенных различий симптоматического ответа на фоне обоих режимов терапии не отмечено (ответили 17 из 20 в группе комбинированной терапии и 7/9 в группе пантопразола). По данным эндоскопии не обнаружено существенной разницы между группами в плане эпителизации слизистой оболочки пищевода. Таким образом, комбинация ИПП с прокинетиком оказалась более эффективной, чем пантопразол в обеспечении улучшения клинических симптомов у больных с ЭРБ.

Сравнение комбинированной терапии ИПП и прокинетиком с монотерапией прокинетиком. В исследовании Vigneri S. и соавт. [46], включавшем 175 пациентов с рефлюкс-эзофагитом, проведено сравнение 5 режимов терапии: омепразол + цизаприд; ранитидин + цизаприд; омепразол; ранитидин; цизаприд. Показано, что в течение 12 месяцев ремиссия ГЭРБ сохраняется у наибольшего количества больных (89%) в группе комбинированной терапии ИПП + прокинетик. Установлено, что омепразол был значительно более эффективен, чем ранитидин или цизаприд, а комбинированная терапия омепразол + цизаприд более эффективна, чем в сравнении с монотерапией прокинетиком цизапридом или ранитидином, или комбинации ранитидин + цизаприд. Авторы заключили, что комбинированная терапия омепразол + цизаприд более эффективна, чем монотерапия ранитидином или цизапридом, а комбинация омепразол с цизапридом является более эффективной в сравнении с комбинацией ранитидина с цизапридом.

Оценка эффективности и безопасности комбинации ИПП с прокинетиком. В исследовании Алферова В.В. [19] отмечено, что у больных ЭРБ примерно в половине случаев (преимущественно при развитии экстрапищеводных проявлений) отмечается феномен неэффективной моторики пищевода (снижения амплитуды сокращений ниже 30 мм рт. ст. в дистальном отделе пищевода, а также непередающимися сокращениями - в проксимальном). При этом у больных НЭРБ неэффективная моторика пищевода отмечена примерно в 15% случаев. У пациентов с ЭРБ дисфункция верхнего пищеводного сфинктера сочетается со снижением длины сфинктера, и наиболее выражена при тяжелых формах рефлюкс-эзофагита и у больных с экстрапищеводными проявлениями заболевания. У больных НЭРБ эта дисфункция минимальна и свойственна больным с преимущественно экстрапищеводными клиническими проявлениями. Комбинированная терапия, включающая назначение ИПП и прокинетика, является оптимальной для больных обеими формами ГЭРБ; ее эффективность снижается при наличии ГПОД и экстрапищеводных клинических проявлений. У больных НЭРБ с типичной симптоматикой клиническая эффективность терапии ниже, чем у больных ЭРБ, что предполагает наличие патогенетических различий в происхождении симптомов, не корригируемых существующими средствами терапии. Высокая клиническая эффективность комбинированной терапии больных ГЭРБ обусловлена снижением экспозиции кислого рефлюксата в просвете пищевода и нормализацией показателей его моторики. С целью оптимизации терапии обеих форм ГЭРБ автор рекомендует применение ИПП в комбинации с домперидоном в целях преодоления резистентности и при наличии экстрапищеводных проявлений заболевания.

Суханова Т.К. и соавт. [21] изучили эффективность применения ИПП в комбинации с домперидоном у больных ГЭРБ с бронхолегочными клиническими. Обследовано 103 больных ГЭРБ, из них 58 с бронхолегочными клиническими проявлениями (астма - 28, хронический обструктивный бронхит - 19, хронический кашель - 16) с различной степенью тяжести повреждения пищевода (15 - с эндоскопически негативной ГЭРБ, 43 - с рефлюкс-эзофагитом А-Д градации). Больным назначался 8-недельный курс терапии лансопразолом в дозе 60 мг в сутки в 2 приема в комбинации с домперидоном 10 мг 3 раза в сутки. Эффективность лечения оценивалась по динамике показателей манометрии, рН-метрии, функции внешнего дыхания. Продemonстрирован достоверный рост тонуса НПС (с $11,6 \pm 1,5$ до $19,9 \pm 1,0$ мм. рт. ст., $p < 0,001$), верхнего пищеводного сфинктера (с $19,8 \pm 1,5$ до $27,9 \pm 1,3$, $p < 0,01$), а также фарингеального давления (с $17,6 \pm 1,4$ до $24,9 \pm 1,6$, $p < 0,001$). Выявлено увеличение доли перистальтических волн (с $30,9 \pm 3,9$ до $60,5 \pm 2,4\%$, $p < 0,001$) и снижение доли непередающихся волн сокращения пищевода (с

29,6±2,3 до 16,8±1,6, $p<0,01$). При рН-метрии пищевода зарегистрировано достоверное сокращение общего процента времени с $pH<4$ (с 6,6±1,8 до 2,5±0,9, $p<0,01$). При спирографии отмечено достоверное увеличение показателей объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) (с 67,4±1,8 до 79,9±1,5% от должных величин, $p<0,05$). Следовательно, терапия ИПП в комбинации с прокинетиком повышает эффективность лечения больных с бронхолегочными проявлениями ГЭРБ.

В исследовании Singhal S.D. и соавт. [47] с участием у 105 пациентов с ГЭРБ проведен оценка эффективности и безопасности комбинации пантопразола с домперидоном. Анализ клинической симптоматики, эндоскопия и лабораторные исследования проводились в исходных условиях и через 28 дней терапии с еженедельным мониторингом симптоматического ответа. По данным эзофагогастродуоденоскопии у 72,34% пациентов наблюдалось полное заживление эзофагита, у 20,21% - улучшение и у 7/94 (7,44%) изменений не отмечено. У всех обследованных пациентов уже к 4 недели отмечено существенное улучшение клинической симптоматики. Полученные данные позволили авторам заключить, что у пациентов с ГЭРБ комбинированная терапия ИПП с прокинетиком является улучшает симптоматический ответ, приводит к полному заживлению эзофагита у большинства пациентов, наряду с хорошей переносимостью и безопасностью.

В исследовании [48], проведенном в Японии, изучена эффективность дополнительного назначения прокинетика к омепразолу у пациентов с НЭРБ, резистентных к ИПП с или без замедленного опорожнения желудка. В исследовании вошли 44 пациента с НЭРБ и симптомами резистентности к ИПП и 20 здоровых добровольцев. Пациентам дополнительно к омепразолу (20 мг/сут) назначали мосаприд (15 мг/сут) в течение 12 недель. Проводился анализ клинических симптомов, а также оценка опорожнения желудка и пищеводная манометрия в исходных условиях и после лечения. Кроме того, методом ИФА определяли содержание ацилированного и деацилированного грелина в плазме крови. Установлено, что терапия комбинацией прокинетика с ИПП приводила к значительному улучшению симптоматического ответа у пациентов с НЭРБ. На фоне комбинированной терапии наблюдалось значительное снижение содержания деацилированного грелина у пациентов с НЭРБ и задержкой опорожнения желудка. Авторы заключили, что назначение прокинетика в дополнение к ИПП приводит к выраженному клиническому улучшению у пациентов с НЭРБ и замедленным опорожнением желудка, резистентных к ИПП.

В открытом проспективном исследовании [49], проведенном в Индии, включавшем 50 пациентов с ГЭРБ, изучена эффективности и переносимость комбинации рабепразола и домперидона. Препарат - одна капсула рабепразола с домперидоном – назначался натощак однократно в сутки в течение 4 недель. Продemonстрировано существенное улучшение клинической симптоматики заболевания. Причем, уже на первом визите (через 2 недели) наблюдалось улучшение клинической симптоматики с дополнительным эффектом к концу периода наблюдения. Отмечена хорошая переносимость терапии. Так, по оценке врачей отличный или хороший результат отмечен у 94% больных и по оценке пациентов 86% оценили лечение рабепразолом с домперидоном как хорошее или отличное. Таким образом, комбинация рабепразола и домперидона обеспечивала желаемое облегчение симптомов ГЭРБ, наряду с хорошей переносимостью. Авторы исследований заключили, что проведенное лечение также может улучшить качество жизни пациентов, страдающих ГЭРБ.

Таким образом, ГЭРБ является широко распространенной патологией, с многофакторным патогенезом. Различные формы болезни (НЭРБ, ЭРБ и пищевод Баррета) имеют свои патогенетические особенности, которые необходимо учитывать как при построении программы обследования, так и назначении терапии. Особую роль приобретает их знание при неэффективности терапии ИПП. Комбинация ИПП и прокинетика на примере препарата рабирил (рабепразол с домперидоном) оказывает влияние на ряд патофизиологических механизмов ГЭРБ. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики рабепразола и домперидона предполагают применение данной комбинации при ГЭРБ. Данные клинических исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности комбинированной терапии, включающей ИПП и прокинетики, у

пациентов с ГЭРБ в целях преодоления резистентности и при наличии экстрапищеводных проявлений заболевания. В то же время необходимы долгосрочные исследования для оценки эффективности комбинации указанных препаратов в предотвращении рецидивов.

Литература

- 1 Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С. Альгинатный тест как критерий диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Consilium medicum. Гастроэнтерология.- 2011.- № 1.- С.5-8.
2. Фармакотерапевтический справочник гастроэнтеролога / О. Я. Бабак, О. М. Біловол, І. С. Чекман. - К. : Медицина, 2008.
- 3 Gao X, Wang ZG, Wu JM, Ji F, Zhang CC, Ning YC, Li ZT, Hu ZW, Chen X, Tian SR. Radiofrequency treatment on respiratory symptoms due to gastroesophageal reflux disease // Chin Med J (Engl). 2011 Apr;124(7):1006-9.
- 4 Pace F, Coudsy B, DeLemos B, Sun Y, Xiang J, LoCoco J, Casalini S, Li H, Pelosini I, Scarpignato C. Does BMI affect the clinical efficacy of proton pump inhibitor therapy in GERD? The case for rabeprazole // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2011 Oct;23(10):845-51.
- 5 Dent J, Brun J, Fendric AM et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management - the Genval Workshop Report. Gut 1999; 44 (suppl. 2): S1-16
- 6 Tytgat G.N., Mccoll K., Tack J. et al. New Algorithm for the Treatment of Gastro-Oesophageal Reflux Disease // Aliment. Pharmacol. Ther.- 2008.- Vol. 27.- P. 249-256.
- 7 Щербинина М.Б., Закревская Е.В., Скороход Т.А. Новые стратегии в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни //Сучасна гастроентерологія.- 2010.- № 4 (54).- С.83-89.
- 8 Машарова А.А., Бордин Д.С. Особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 4. – с. 1–4.
- 9 Васильев Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в стадии рефлюкс-эзофагита: диагностика и терапия // Фарматека. – 2004. – № 13(90). – с. 1–5.
- 10 Locke G. R., Talley N. J., Weaver A. L. et al. A new questionnaire for gastroesophageal reflux disease // Mayo Clin. Proc. 1994. - Vol. 69. - P. 539-547.
- 11 Flook N. GERD: A fresh look at a common problem in primary care. Curr Clin Pract. 2007; 1(1):3-34.
- 12 Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 41 с.
- 13 Исаков В.А. НЭРБ и ЭРБ: две стороны одной медали? // Клиническая Гастроэнтерология и Гепатология. Русское издание. – 2008. – том 1. – № 3. – с. 166–168.
- 14 Galmiche JP, Sacher-Huvelin S, Coron E. Screening for Esophagitis and Barrett's Esophagus With Wireless Esophageal Capsule Endoscopy: A Multicenter Prospective Trial in Patients With Reflux Symptoms // The American Journal of Gastroenterology (2008) 103, 538–545.
- 15 Маев И.В., Трухманов А.С. Неэрозивная рефлюксная болезнь. //ПМЖ.- 2005.- №7.- С.15–19.
- 16 Fornari F., Wagner R. Update on endoscopic diagnosis, management and surveillance strategies of esophageal diseases // World J Gastrointest Endosc 2012 April 16; 4(4): 117-122
- 17 Knight RE, Wells JR, Parrish RS. Esophageal dysmotility as an important co-factor in extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux // Laryngoscope. 2000 Sep;110(9):1462-6.
- 18 Frazzoni M, Savarino E, Manno M, et al. Reflux patterns in patients with short-segment Barrett's oesophagus: a study using impedance-pH monitoring off and on proton pump inhibitor therapy // Alimentary Pharmacology & Therapeutics.- 2009, 30(5):508-15.
- 19 Алферов В.В.Нарушение моторной функции пищевода при эрозивной и неэрозивной формах гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Автореферат...канд.мед.наук, Ставрополь.- 2008.- 27 с.
- 20 DeVault KR, Castell D.O. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease // Am J Gastroenterol. 2005 Jan;100(1):190-200.

- 21 Суханова Т.К., Позднякова О.Ю., Пасечников В.Д. Оценка эф. прим. лансопризола в комбинации с домперидоном у больных ГЭРБ с бронхолегочными клиническими проявлениями // Гастроэнтерология С.-Петербурга. 8-й Славяно-Балтийский науч. форум. 2006. № 1–2. М151.
- 22 Шептулин А.А. Современные возможности и перспективы лечения резистентных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 6. – С. 81-85
- 23 Inadomi J.M., McIntyre L., Bernard L. et al. Stepdown from multiple- to single-dose proton pump inhibitors (PPIs): a prospective study of patients with heartburn or acid regurgitation completely relieved with PPIs // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 1940–1944.
- 24 Беловол А.Н., Князькова И.И. Омепразол: от фармакологических свойств к клиническому применению // *Здоров'я України.*-2009.-N2.-С.89-92.
- 25 Blume H., Donath F.; Warnke A. et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // *Drug Safety*, v.29, no.9, 2006 Sept, p.769(16)
- 26 Kromer W, Kruger U, Huber R, et al. Differences in pH-dependent activation rates of substituted benzimidazoles and biological in vitro correlates. *Pharmacology*. 1998;56:57–70.
- 27 Ohning GV, Walsh JH, Pisegna JR, et al. Rabeprazole is superior to omeprazole for the inhibition of peptone meal-stimulated gastric acid secretion in *Helicobacter pylori*-negative subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1109–14.
- 28 Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.*- 2003.- Vol. 17.- P. 1507-1514.
- 29 Warrington S, Baisley K, Boyce M, et al. Effects of rabeprazole 20 mg, or esomeprazole 20 mg, on 24-h intragastric pH and serum gastrin in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1301–7
- 30 Peghini P.L., Katz P.O., Bracy N.A., Castell D.O. Nocturnal recovery of gastric acid secretion with twicedaily dosing of proton pump inhibitors // *Am. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 93. – P. 763–767.
- 31 Orr W.C. Reflux events and sleep: are we vulnerable? // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2006. – Vol. 8. – P. 202–207.
- 32 Pehlivanov N, Olyae M, Sarosiek I, McCallum R. Comparison of morning and evening administration of rabeprazole for gastro-oesophageal reflux and nocturnal gastric acid breakthrough in patients with reflux disease: a double-blind, cross-over study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:883-90.
- 33 Shimatani T, Inoue M, Kuroiwa T, et al. Acid-suppressive effects of rabeprazole, omeprazole and lansoprazole at reduced and standard doses: a crossover comparative study in homozygous extensive metabolizers of cytochrome P450 2C19. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:144–52
- 34 Swan SK, Hoyumpa AM, Merritt GJ. Review article: the pharmacokinetics of rabeprazole in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13(Suppl 3):11–7.
- 35 Anderson T. .Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors — focus on omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole // *Clin. Pharmacokinet.* – 1996. – Vol, 31. – P. 9-28.
- 36 Thjodleifsson B, Rindi G, Fiocca R, et al. A randomized, double-blind trial of the efficacy and safety of 10 or 20 mg rabeprazole compared with 20 mg omeprazole in the maintenance of gastro-oesophageal reflux disease over 5 years. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:343–51.
- 37 Клінічна фармакологія: підручник / Колектів авторів: за ред.. О.Я.Бабака, О.М.Біловола, І.С.Чекмана.- К.: Медицина, 2008.- 768 с.
- 38 Keane WF, Swan SK, Grimes I, Humphries TJ. Rabeprazole: pharmacokinetics and tolerability in patients with stable, end-stage renal failure. *J Clin Phramacol* 1999
- 39 Giannini EG, Malfatti F, Botta F, et al. Influence of 1-week *Helicobacter pylori* eradication therapy with rabeprazole, clarithromycin and metronidazole on 13C-aminopyrine breath test. *Dig Dis Sci.* 2005;50:1207–13.
- 40 Fuhr U, Jetter A. Rabeprazole: pharmacokinetics and pharmacokinetic drug interactions. *Pharmazie.* 2002;57:595–601
- 41 Sakai T, Aoyama N, Kita T, et al. CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects. *Pharm Res.* 2001;18:721–7

42 Van Neuten J. Effects of domperidon on gastric motility: a study on isolated stomach of the pig. Janssen Pharmaceutica; Janssen Research information service, 1977. Preclinical Research Report R33 812/30.

43 Weihrauch T, Forster C, Krieglsten J. Evaluation of the effect of domperidon on human oesophageal and gastroduodenal motility by intraluminal manometry. *Postgraduate Med J* 1979; 55 (Suppl. 1): 7–11.

44 Baeryens R, van de Velde E, de Schepper A et al. Effects of intravenous and oral domperidon on the motor function of the stomach and small intestine. *Postgraduate Med J* 1979; 55 (Suppl. 1): 19–23.

45 Madan K, Ahuja V, Kashyap PC, Sharma MP, et al. Comparison of efficacy of pantoprazole alone versus pantoprazole plus mosapride in therapy of gastroesophageal reflux disease: a randomized trial. *Diseases of esophagus*. 2004; 17(4):274-278.

46 Vigneri S, Termini R, Leandro G. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis // *Eng. J. Med.* 1995; 42:1362-1369.

47 Singhal SD, Dhawan P, Bhatt A, Pokharna R, Sharma D et al., Evaluation Of Safety And Efficacy Of Pantoprazole And Domperidone Combination In Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Internet J. Gastroenterol.* 2006; 4(2):1-8.

48 Futagami S, Iwakiri K, Shindo T, et al. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying // *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Feb;33(3):323-32.

49 Shahani S, Sawant P, Dabholkar P. Rabeprazole plus domperidone: the answer for gastro-oesophageal reflux disease // *J Indian Med Assoc.* 2008 Apr;106(4):264, 266, 268.